

腹腔热疗联合TP方案治疗中晚期卵巢癌的临床观察[△]

莫佳萍^{1*},王增¹,刘南芳^{2#}(1.浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022;2.浙江省肿瘤医院妇科,杭州 310022)

中图分类号 R979.1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2053-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.14

摘要 目的:观察TP方案化疗联合腹腔热疗与单纯静脉化疗治疗中晚期卵巢癌的疗效及毒副反应。方法:87例患者根据随机表随机分为对照组(45例)与观察组(42例)。对照组采用TP方案,即多西他赛75 mg/m²(d₁)联合顺铂70 mg/m²(d₁)静脉滴注,21 d为1个周期;观察组采用静脉滴注多西他赛75 mg/m²(d₁)、腹腔灌注顺铂70 mg/m²(d₁),灌注后行腹腔微波热疗,每周2次,21 d为1个周期。结果:对照组与观察组的总有效率分别为37.8%、64.3%(*P*=0.047)。治疗后,两组患者血清中糖类抗原125(CA125)较治疗前明显下降,且观察组患者下降的幅度明显高于对照组(*P*<0.001);毒副反应主要为肌肉酸痛及骨髓抑制。结论:TP方案联合腹腔热疗可明显提高中晚期卵巢癌的总有效率,且毒副反应未明显增加。

关键词 中晚期卵巢癌;顺铂;多西他赛;腹腔热疗

Efficacy Observation of Intraperitoneal Hyperthermia Combined with TP Regime for Middle and Advanced Ovarian Cancer

MO Jia-ping¹, WANG Zeng¹, LIU Nan-fang²(1. Dept. of Pharmacy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Dept. of Gynaecology, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and toxicity of TP regime combined with intraperitoneal hyperthermia vs. simple intravenous chemotherapy in the treatment of middle and advanced ovarian cancer. METHODS: 87 patients were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (42 cases) according to the random table. Control group was treated with TP regime: intravenous dripping of docetaxel 75 mg/m²(d₁) and cisplatin 70 mg/m²(d₁); observation group was treated with intravenous dripping of docetaxel 75 mg/m²(d₁) and intraperitoneal perfusion of cisplatin 70 mg/m²(d₁), and then received intraperitoneal microwave hyperthermia twice a week. A treatment course lasted for 21 d. RESULTS: Total efficiency rate of observation group and control group were 64.3% and 37.8% respectively (*P*=0.047). After treatment, the level of CA125 in serum was significantly decreased, and the decrease level of observation group was more significant than that of control group (*P*<0.001). The main toxicity reactions were muscle soreness and bone marrow suppression. CONCLUSIONS: TP regime combined with intraperitoneal hyperthermia significantly improve the total efficiency rate in the treatment of middle and advanced ovarian cancer without increasing toxicity.

KEYWORDS Middle and advanced ovarian cancer; Cisplatin; Docetaxel; Intraperitoneal hyperthermia

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,约占全部妇科恶性肿瘤的23%~27%,但其导致的死亡却占因妇科恶性肿瘤死亡的47%^[1]。近40年来,我国卵巢癌发病率有逐渐上升趋势。此类肿瘤可发生于任何年龄人群。上皮性卵巢癌在50岁以后多发,最常发病在60~65岁,而且往往病情已临晚期。对此,笔者在临床上采用腹腔热灌注化疗配合TP方案全身化疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 入组标准

参考李丽华等^[2]的研究,并结合临床实际制定入组标准:

- ①经组织学及细胞学确诊的卵巢癌患者;
- ②无出血倾向;
- ③Ⅲb、Ⅲc、Ⅳ期病例;
- ④有可以测量或可以评价的肿瘤病灶;
- ⑤初次治疗的病例;
- ⑥体力状况(KPS)70分以上;
- ⑦治疗前患者预计生存期在3个月以上;
- ⑧骨髓造血功能基本正常(白细胞>

4×10⁹ L⁻¹,血小板>100×10⁹ L⁻¹,血红蛋白>90 g/L),心电图及肝肾功能正常。治疗方案经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署化疗知情同意书。

1.2 临床资料

自2011年7月至2013年6月在我院住院的87例行TP方案化疗卵巢恶性肿瘤的患者,根据随机表随机分为对照组(45例)与观察组(42例)。按国际妇产科协会(FIGO)临床分期^[3]患者为Ⅲb、Ⅳ期。两组患者的年龄、临床分期及组织学类型差异无统计学意义,见表1。

1.3 治疗方法

对照组采用TP方案,即多西他赛75 mg/m²(d₁)联合顺铂70 mg/m²(d₁)静脉滴注,21 d为1个周期,共完成4~6个周期。观察组将顺铂由静脉滴注改为腹腔灌注,同时配合腹腔热疗。腹腔温热灌注化疗操作方法:局麻后采用美国箭牌中心静脉导管(导管直径:1.7 mm,滴速2 900 ml/h)腹腔内置管,在15~20 min内注入含有顺铂的43℃生理盐水1 500~2 000

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

△ 基金项目:浙江省医药卫生平台骨干人才计划(No.2011RCA012)
* 药师。研究方向:肿瘤临床药学、医院药学。E-mail: Jiaping8218@163.com
通信作者:主任医师。研究方向:妇科肿瘤。E-mail: hzlnfzaiyin-zhou@163.com

表1 两组患者的基线特征比较(例)

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between 2 groups(case)

特征	观察组(n=42)	对照组(n=45)
年龄		
中位年龄,岁	61	59
年龄范围,岁	49~71	51~70
组织学类型		
浆液性腺癌	11	13
黏液性囊腺癌	29	27
未分化癌	2	5
临床分期		
III b	9	11
III c	26	25
IV	7	9
KPS评分		
70	3	3
80	31	35
90	8	7

ml及地塞米松5~10 mg,有腹水患者腹腔引流后灌注;灌注结束后以吉林迈达科技有限公司生产的NRL-001内生场肿瘤热疗仪(输入功率2 000 W,输出功率600~800 W,频率36.4 MHz)行腹部热疗,于43 ℃维持60 min。

1.4 疗效标准

治疗前后检测血浆中糖类抗原125(CA125)水平,并根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价疗效^[4]。完全缓解(CR):治疗前见到的病灶完全消失,且持续4周以上,无新病灶出现;部分缓解(PR):病灶最大直径及最大垂直直径的乘积

缩小50%,持续4周以上,无新病灶出现,多灶性病变无一病灶增大;稳定(SD):病灶两径乘积缩小不足50%或增大不超过25%,持续4周以上;进展(PD):病灶两径乘积增大超过25%以上或出现新病灶。以CR与PR之和为有效。

1.5 毒性评价

各类毒副反应按世界卫生组织(WHO)统一标准^[5]评价。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

观察组有效率高于对照组($P = 0.047$),见表2。

表2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	有效,例(率,%)
观察组	42	7	20	11	4	27(64.3)
对照组	45	4	13	14	14	17(37.8)

2.2 毒副反应

两组毒副反应主要表现为骨髓抑制、肝功能损伤及肠粘连。骨髓抑制以II、III度常见,IV度少见;肝功能方面主要表现为不同程度的转氨酶升高,两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 血浆CA125水平

表3 两组患者毒副反应比较(例)

Tab 3 Comparison of toxicity reaction between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	骨髓抑制				χ^2	<i>P</i>	肝功能损伤			χ^2	<i>P</i>	
		I度	II度	III度	IV度			转氨酶升高	χ^2	<i>P</i>			肠粘连
观察组	42	11	17	10	4	1.091	0.779	29	0.461	0.497	4	0.979	0.322
对照组	45	15	15	9	6			34			2		

与治疗前比较,治疗后两组患者血清中CA125的含量均明显下降($P < 0.001$),且观察组患者的下降幅度明显高于对照组($P < 0.001$),见表4。

表4 两组患者治疗前后CA125值比较(U/ml)

Tab 4 Comparison of CA125 value between 2 groups before and after treatment (U/ml)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>P</i>
观察组	42	376.05 ± 54.73	173.73 ± 52.21	<0.001
对照组	45	349.27 ± 91.97	256.63 ± 58.55	<0.001
<i>P</i>		0.098	<0.001	

3 讨论

热疗是通过各种方法使全身和(或)局部肿瘤组织加热至有效治疗的温度范围并维持一定时间,利用热作用及其继发性效应来杀灭肿瘤细胞的一种方法。采用腹腔热灌注的主要机制是^[6-7]:其一,直接向腹腔内注入大剂量化疗,使腹腔内癌灶直接浸泡在高浓度的抗癌药液中,提高了药物对肿瘤的杀伤能力;同时热疗促进药物进入肿瘤细胞,使药物在肿瘤细胞内达到较高的药物浓度,从而发挥最大的杀伤肿瘤的作用。其二,热疗促进药物诱发肿瘤细胞凋亡,进一步杀灭肿瘤。其三,肿瘤周边部位血供较多,加热后使化疗药物容易到达,对周边部位化疗具有优势。其四,可改变肿瘤内微循环。其五,激发免疫反应等。

紫杉醇属有丝分裂抑制剂或纺锤体毒性药物,是一种复杂的二萜类化合物,除了带含氧四环的紫杉烷环以外,在C₁₃位置上的必需酯侧链尚有独特的作用机制。其在细胞增殖周期的G₂晚期和M期,抑制细胞的有丝分裂,抑制纺锤体和纺锤丝的形成,从而阻止了肿瘤细胞的繁殖^[8]。顺铂为铂的金属络合物,具有类似烷化剂双功能基团作用,与细胞内亲核基团结合,主要与DNA链上的碱基作用,引起DNA复制障碍,从而抑制癌细胞分裂^[9]。早在1990—1996年间,美国GOG111研究和欧洲OV10研究同时发现TP方案在反应率、临床完全缓解率、二探阴性率、平均无进展期和总生存期等方面均优于PC(环磷酰胺加顺铂)。追踪60个月,TP方案降低进展危险率28%,降低死亡率34%,且在2001—2002年公布的数据显示,经过长达6.5年的观察,TP方案的远期疗效仍优于PC方案,从而奠定了TP方案作为首选的基础。目前两者联合已是公认的上皮性卵巢癌的金方案。本结果也显示TP方案的有效率达37.8%,加用腹腔热疗后,更是由37.8%提高至64.3%,证明二者具有明显的协同作用,这一结果与李丽华等^[11]的报道相符,且两组之间的毒副作用并没有差别($P = 0.845$)。

CA125是诊断卵巢癌及判断疗效及预后的重要指标。Kurokawa T等^[10]报道在卵巢癌术后的随访过程中,血清CA125在正常范围内连续升高者,虽通过常规手段如盆腔检查和超声检查不能确诊复发,但最终由正电子发射断层成像

某慢性肾炎并发腹膜炎患者抗菌药物应用分析

桂万第*, 马若浩(武汉市江夏区第一人民医院, 武汉 430200)

中图分类号 R656.4¹;R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2055-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.15

摘要 目的:为慢性肾炎并发腹膜炎患者的抗菌药物合理应用提供参考。方法:对某慢性肾炎并发腹膜炎患者的抗菌药物应用情况,从该患者特殊的肾功能状况、腹膜炎常见致病菌分析初始抗菌药物的合理性;从腹水病原微生物培养结果及抗感染相关指标分析后续抗菌药物的合理性,并以此建议用药方案。结果:患者腹膜炎初始抗菌药物选择哌拉西林/他唑巴坦和庆大霉素基本合理,但哌拉西林/他唑巴坦用量可能偏大;同时基于理论后续抗菌药物选择亚胺培南可能比头孢哌酮/舒巴坦效果更优。结论:慢性肾炎患者感染时抗菌药物的合理应用需考虑其特殊的肾功能状况以及致病菌种类,并依据病原微生物培养结果及抗感染相关指标制订和优化用药方案,提高经验用药和后续用药的准确性。

关键词 慢性肾炎;腹膜炎;哌拉西林/他唑巴坦;庆大霉素;亚胺培南;合理分析

Analysis of Application of Antibiotics in Chronic Nephritis Patients with Peritonitis

GUI Wan-di, MA Ruo-hao (Wuhan Jiangxia District First People's Hospital, Wuhan 430200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the rational application of antibacterial in chronic nephritis patients with peritonitis. METHODS: The use of antibacterial of a chronic nephritis patient with peritonitis was analyzed on the rationality of initial antibacterial agents in respects of particular renal function and common pathogens of peritonitis. The rationality of subsequent antibacterial agents was analyzed from the culture of pathogenic microorganisms and anti-infection related indicators. The drug regimen was proposed. RESULTS: Piperacillin/tazobactam and gentamicin as the initial antibacterial agents was reasonable basically for the patient with peritonitis; but the dosage of piperacillin/tazobactam may be too large; based on the theory, the effects of imipenem as the subsequent antibacterial drugs were better than that of cefoperazone/sulbactam. CONCLUSIONS: Rational use of antibacterial drugs should consider about the special renal function and the type of pathogens in the chronic nephritis patients. Based on the culture results of pathogenic microorganisms and anti-infection related indicators, the drug program is drawn up and optimized, which improves the accuracy of the experiential and subsequent treatment.

KEYWORDS Chronic nephritis; Peritonitis; Piperacillin/tazobactam; Gentamicin; Imipenem; Rational analysis

(PET)明确复发诊断。Wilder JL等^[1]对上皮性卵巢癌进行的一项前瞻性研究进一步证实,在正常范围内CA125连续升高与复发有着密切的关系,比临床或影像学检查提示复发要早3~6月。故检测CA125的变化,对于评价药物的疗效及预后具有重要意义。本研究结果表明,两组CA125均有明显下降,且观察组下降幅度更大,两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.001$),说明加用腹腔热化疗后显著增加了疗效。

综上所述,TP方案配合腹腔热化疗治疗中晚期卵巢癌,疗效较好,毒副作用轻,值得在临床上进一步推广应用。然而本研究样本量较小,仅在一个中心进行研究,有待于大样本多中心的研究结果来进一步论证。

参考文献

- [1] Lairson DR, Parikh RC, Cormier JN, et al. Cost-utility analysis of platinum-based chemotherapy versus taxane and other regimens for ovarian cancer[J]. *Value Health*, 2014, 17(1):34.
- [2] 李丽华,任洪军.TP方案配合腹腔热化疗治疗上皮型中晚期卵巢癌临床研究[J]. *肿瘤基础与临床*, 2006, 19(3):247.
- [3] 汤钊猷. *现代肿瘤学* [M]. 2版. 上海:上海医科大学出版社, 2000:1 248.
- [4] 程志祥,王科明. 肿瘤疗效评价研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2009, 18(7):548.
- [5] Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in pa-

tients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(16):2 905.

- [6] de Bree E, Helm CW. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(7):895.
- [7] Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2012, 21(4):645.
- [8] Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel[J]. *Angiogenesis*, 2013, 16(3):481.
- [9] Jamesdaniel S, Manohar S, Hinduja S. Is S-nitrosylation of cochlear proteins a critical factor in cisplatin-induced ototoxicity?[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(7):929.
- [10] Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, et al. Whole-body PET with FDG is useful for following up an ovarian cancer patient with only rising CA125 levels within the normal range [J]. *Ann Nucl Med*, 2002, 16(7):491.
- [11] Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2):233.

(收稿日期:2013-11-26 修回日期:2014-01-24)

* 主治医师。研究方向:内科常见疾病诊断与治疗。电话:027-87959139。E-mail: showu77@126.com